

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 346

INVESTIGACIONES GENETICAS EN PSIQUIATRIA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

	Página
1. Introducción	3
2. Conocimientos actuales sobre la genética de los trastornos mentales	3
2.1 Generalidades	3
2.2 Consideraciones clínicas	4
2.3 Consideraciones bioquímicas y biológicas	7
2.4 Consideraciones citológicas	9
3. Tendencias de la investigación	11
3.1 Generalidades	11
3.2 Investigaciones clínicas y epidemiológicas	12
3.3 Investigaciones en gemelos	14
3.4 Análisis genético	15
3.5 Estudios citogenéticos	17
3.6 Estudios bioquímicos	19
4. Resumen y recomendaciones	21
Normalización del diagnóstico psiquiátrico : problemas de clasificación y de estadística	21
Temas adecuados para la investigación internacional	21

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS
SOBRE INVESTIGACIONES GENETICAS EN PSIQUIATRIA**

Ginebra, 8-13 de noviembre de 1965

*Miembros : **

- Dr. E. Inouye, Profesor de Psiquiatría y Genética Humana, Instituto de Investigaciones sobre el Cerebro, Escuela de Medicina, Universidad de Tokyo, Japón
(Presidente)
- Dr. N. Juel-Nielsen, Instituto de Psiquiatría, Risskov, Dinamarca
- Dr. D. W. Kay, Consultor Psiquiatra y Profesor Honorario de Psicología Médica, Universidad de Newcastle-upon-Tyne, Departamento de Psicología Médica, Royal Victoria Infirmary, Newcastle-upon-Tyne, Inglaterra *(Relator)*
- Dr. S. S. Kety, Jefe del Laboratorio de Ciencias clínicas, Instituto Nacional de Salud Mental, Institutos Nacionales de Sanidad, Bethesda, Md., Estados Unidos de América
- Dr. Jérôme Lejeune, Profesor de Genética Fundamental, Facultad de Medicina, Universidad de París, Francia
- Dr. N. E. Morton, Profesor de Genética, Universidad de Hawaii, Honolulu, Hawaii, Estados Unidos de América *(Vicepresidente)*
- Dr. M. E. Vartanjan, Jefe del Laboratorio de Fisiopatología General, Instituto de Psiquiatría de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, URSS

Secretaría :

- Dr. E. Essen-Möller, Profesor de Psiquiatría, Universidad de Lund, Suecia *(Consultor Temporeo)*
- Dr. B. A. Lebedev, Servicio de Salud Mental, OMS *(Secretario)*
- Dr. P. E. Polani, Profesor de Investigaciones Pediátricas, Universidad de Londres ; Director del Servicio de Investigaciones Pediátricas de la Escuela de Medicina del Hospital Guy, Londres, Inglaterra *(Consultor Temporeo)*

* No pudo asistir a la reunión el Dr. E. T. O. Slater, Director, Servicio de Investigaciones genéticas y psiquiátricas, CIM, Instituto de Psiquiatría, Maudsley Hospital, Londres, Inglaterra.

© Organización Mundial de la Salud 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN SWITZERLAND

INVESTIGACIONES GENETICAS EN PSIQUIATRIA

Informe de un Grupo Científico de la OMS

1. INTRODUCCION

El Grupo Científico de la OMS sobre Investigaciones Genéticas en Psiquiatría se reunió en Ginebra del 8 al 13 de noviembre de 1965. Abrió la reunión, en nombre del Director General, el Dr. F. Grundy, Subdirector General. El Grupo eligió Presidente al Profesor E. Inouye, Vicepresidente al Profesor N. E. Morton y Relator al Dr. D. W. Kay.

Después de examinar el estado actual de los conocimientos sobre genética de los trastornos mentales, el Grupo se ha ocupado de los sectores de la investigación en los que la colaboración internacional (por oposición a la nacional) podría resultar más fructífera.¹ En la actualidad es difícil comparar directamente los datos facilitados por investigadores de distintos países y sería sumamente conveniente adoptar definiciones, clasificaciones y terminologías más claras. El Grupo ha estudiado los diversos métodos de colaboración posibles, y en particular el establecimiento de un grupo de trabajo permanente que se ocuparía de la investigación genética en psiquiatría.

Para definir con mayor precisión el ámbito de sus debates, el Grupo decidió estudiar sobre todo el retraso mental y las psicosis funcionales y orgánicas.

2. CONOCIMIENTOS ACTUALES SOBRE LA GENETICA DE LOS TRASTORNOS MENTALES

2.1 Generalidades

La investigación genética en psiquiatría ha tratado de aclarar, mediante el estudio de familias y de gemelos, la función de los factores genéticos en la aparición y el desarrollo de ciertos trastornos mentales (como la esquizofrenia y las psicosis maniaco-depresivas), del retraso mental y la epilepsia, de ciertas enfermedades mentales menos frecuentes y, en menor medida, de las psicopatías y neurosis.

¹ El Grupo ha tenido en cuenta las recomendaciones de un Grupo Científico sobre Salud Mental que se reunió en abril de 1964. No se publicó informe de esa reunión, pero puede encontrarse un resumen de sus debates en la *Crónica de la OMS*, 1964, 18, 426.

Los métodos de estadística genealógica se han utilizado en los estudios de familias, de cohortes y de censos de población con el fin de obtener datos empíricos de riesgo para distintos trastornos mentales. Se ha intentado relacionar estos resultados con las cifras que cabría esperar si las enfermedades de que se trata se transmitiesen de acuerdo con alguna de las conocidas leyes mendelianas de la herencia.

Los resultados de numerosas investigaciones efectuadas en diferentes países concuerdan notablemente y, pese a diversas objeciones teóricas, la frecuencia familiar de ciertas enfermedades mentales indica que los factores genéticos revisten una importancia considerable. No obstante, forzoso es reconocer que, excepción hecha de ciertas enfermedades como la corea de Huntington y diversos síndromes monoméricos que se observan en los retrasados mentales y en algunos otros grupos, el modo de transmisión no obedece exactamente a un mecanismo mendeliano simple, aunque para explicar las divergencias pueden aducirse varias hipótesis suplementarias. La interpretación de los resultados sigue siendo discutible, y se admite por lo general que no cabe esperar grandes progresos en este terreno hasta que otras investigaciones, por ejemplo en el sector de la genética bioquímica, aporten nuevos datos a los estudios de genética psiquiátrica.

Los cuadros patológicos clásicos, más o menos espectaculares, como la esquizofrenia, la psicosis maniaco-depresiva o la epilepsia, difícilmente pueden considerarse representativos de expresiones principales de los genes correspondientes. Tal vez algunos de ellos puedan considerarse como exacerbaciones más o menos accidentales de una manifestación mucho más constante, pero todavía desconocida, del gen.

2.2 Consideraciones clínicas

a) *Corea de Huntington*

Desde hace mucho tiempo se sabe que esta enfermedad se debe a un solo gen autosómico dominante con una penetración de casi 100 %. Desde el punto de vista anatomopatológico se manifiesta por la vacuolización y la degeneración de las neuronas, con una marcada incidencia local (ganglios basales, especialmente el globus pallidus y cortex cerebral). Nada se sabe sobre los fundamentos bioquímicos del trastorno. Es interesante observar la gran variabilidad de la edad de aparición que puede ir desde la primera infancia hasta cerca de los 70 años, situándose la media alrededor de los 40 años. Otra característica de importancia teórica considerable es que una proporción elevada de los casos empiezan por una psicosis, generalmente de tipo paranoide, imposible de distinguir clínicamente de la esquizofrenia. El cuadro esquizofrénico puede persistir durante años antes de que aparezcan síntomas neurológicos identificables.

b) *Otros trastornos orgánicos preseniles*

La *parálisis agitante*, cuando se presenta espontáneamente (y no, por ejemplo, como consecuencia de una afección cerebrovascular) puede deberse a un gen autosómico dominante de penetración bastante débil. En una encuesta sobre esta enfermedad se observaron frecuentes síntomas mentales.

De ciertos estudios sistemáticos recientes cabe deducir que la *enfermedad de Alzheimer*, generalmente atribuida a un gen autosómico dominante, obedece probablemente a una herencia poligénica. La *enfermedad de Pick* se debe con toda probabilidad a un gen autosómico dominante de penetración muy reducida.

c) *Demencia senil*

Hasta hace poco se pensaba que la demencia senil era una variante de los procesos normales del envejecimiento y que, en consecuencia, tenía un origen poligénico, pero un importante estudio reciente ha permitido obtener una serie de datos indicativos de que en este proceso interviene un gen autosómico dominante único, cuya penetración aumenta casi en proporción directa con la edad a partir de los 70 años aproximadamente. No se ha observado un número excesivo de casos de enfermedad de Alzheimer o de Pick, de psicosis arterioesclerótica o de trastornos afectivos de la vejez en las familias de los pacientes con demencia senil.

d) *Epilepsia*

La tesis del origen poligénico es compatible con los resultados de las investigaciones hechas desde hace tiempo sobre esta enfermedad, en particular con series de gemelos. No obstante, hay también datos que prueban claramente que en algunas familias actúa un gen autosómico dominante. Por supuesto, existen también casos puramente exógenos.

e) *Esquizofrenia*

No hay ninguna duda de que el riesgo entre familiares de esquizofrénicos es considerablemente superior al del conjunto de la población y aumenta claramente cuanto más estrecha es la relación de parentesco, alcanzando el máximo en el caso de gemelos monocigóticos. Esta observación autoriza a pensar que los factores genéticos desempeñan un importante papel en la esquizofrenia.

El modo de transmisión hereditaria de esta enfermedad ha sido objeto de muchas polémicas. Se ha formulado la hipótesis de un origen monogénico con intervención de un gen autosómico recesivo o dominante, así como la hipótesis de una herencia poligénica.

A veces se dan casos de esquizofrenia en familias de maniacodepresivos y viceversa, pero la mayoría de los autores piensan que se trata de entidades genéticamente independientes. Un problema fundamental, sin embargo, es la dudosa homogeneidad genética de la esquizofrenia propiamente dicha. Se ha intentado en distintas ocasiones identificar subgrupos caracterizados por modos distintos de transmisión hereditaria. En general, puede afirmarse que el riesgo de esquizofrenia clásica (demencia precoz) es menor en las familias en las que hay un caso de esquizofrenia de evolución favorable que en las familias que cuentan con un esquizofrénico clásico. En cambio, ciertas esquizofrenias atípicas guardan relación con la epilepsia, mientras que, en otros casos, se observa una frecuencia particular de reacciones neuróticas y psicopáticas entre las personas emparentadas con un esquizofrénico. Así pues, es clara la intervención de varias entidades genéticas. Las psicosis de tipo esquizoide pueden aparecer en relación con diversos trastornos orgánicos, hereditarios o no, o con reacciones psicógenas.

La llamada « personalidad esquizoide » se encuentra con más frecuencia en las familias de esquizofrénicos clásicos que entre la parentela de esquizofrénicos atípicos.

f) Psicosis maniacodepresiva

Los investigadores que han estudiado la genética de la psicosis maniacodepresiva se muestran casi unánimemente favorables a la hipótesis de una transmisión hereditaria dominante con manifestación parcial del gen.

También en este caso se plantea el problema de la heterogeneidad. Naturalmente es importante distinguir la psicosis maniacodepresiva de las llamadas depresiones reactivas y neuróticas.

Es interesante observar que el tipo de respuesta, positiva o negativa, a ciertos fármacos antidepresivos parece ser un rasgo familiar.

g) Neurosis y trastornos de la personalidad

Es este un sector difícil para la investigación genética, pues es evidente que los factores mesológicos desempeñan un papel muy importante; no obstante es probable que los factores genéticos intervengan asimismo en la etiología. Por ejemplo, en los familiares consanguíneos de individuos que padecen una neurosis obsesivo-compulsiva se encuentran frecuentemente rasgos de carácter obsesivo.

En general, aunque las reacciones neuróticas están frecuentemente condicionadas por el medio, los estudios con gemelos indican que existen factores genéticos subyacentes a la estructura de la personalidad.

h) Retraso mental

Si bien las variaciones en la inteligencia « normal » se deben en gran parte a una transmisión hereditaria poligénica, los casos « patológicos » y

los casos de inteligencia sensiblemente inferior a la media obedecen con frecuencia a la acción de factores exógenos, a sustituciones de un gen único o a anomalías cromosómicas. Durante el último decenio se han hecho rápidos progresos en esta esfera. Se han identificado varias entidades genéticas bien circunscritas, y en algunas de ellas se han descubierto los trastornos metabólicos subyacentes, lo cual ha permitido, en cierta medida, establecer un tratamiento.

2.3 Consideraciones bioquímicas y biológicas

En muchas disciplinas médicas, los estudios bioquímicos y genéticos se han apoyado mutuamente: ciertas características bioquímicas patognomónicas han proporcionado criterios de diagnóstico útiles y objetivos, que han podido aplicarse a los estudios genealógicos destinados a analizar el modo de transmisión hereditaria. En psiquiatría se han utilizado de la misma manera los datos bioquímicos disponibles sobre ciertas formas de deficiencia mental, pero aún no se ha aplicado el método con éxito a las grandes psicosis.

En retrasados mentales se han observado anomalías bioquímicas significativas cuya base genética ha quedado demostrada al tiempo que su importante papel etiológico o patogénico. La oligofrenia fenilpirúvica, una de las primeras anomalías que se descubrieron, ha sido objeto de detenidas investigaciones.

La mejoría que se produce al suprimir la fenilalanina de la dieta de esos enfermos parece indicar que la oligofrenia es el resultado de la acumulación de ese aminoácido o de sus metabolitos en el organismo, pero el descubrimiento de un número considerable de individuos fenilcetonúricos normalmente inteligentes va en contra de esta hipótesis. Mediante estudios de sobrecarga de fenilalanina ha sido posible identificar a individuos heterocigotos para esta deficiencia, y la ejecución de análisis de orina sencillos ha permitido examinar a un gran número de recién nacidos en busca de casos de esta enfermedad poco frecuente. Entre los demás trastornos metabólicos de origen genético asociados a deficiencias mentales, algunos de los cuales se han descubierto hace poco tiempo, cabe citar la galactosemia, la leucinosia, la enfermedad de Hartnup, la enfermedad de Tay-Sach, y la homocistinuria. Esta última es notable por ser la primera enfermedad en la que ha podido observarse una carencia enzimática (de cistationina-sintetasa) en el cerebro.

A diferencia de ciertos tipos de retraso mental, ni en la esquizofrenia ni en sus subgrupos más importantes se ha podido observar ninguna anomalía bioquímica precisa. Una hipótesis actualmente en estudio se funda en la transmetilación de productos metabólicos normales y en la acumulación de cantidades anormales de derivados metilados psicomiméticos; el hecho de que la administración de grandes dosis de metionina o de betaína,

sustancias muy importantes en el aporte biológico de metilo, produzca una exacerbación de la psicosis en esquizofrénicos crónicos es compatible con esta hipótesis. Varios autores han señalado que un derivado dimetilado de la dopamina (3,4 dimetoxifeniletamina) se encuentra en la orina de los esquizofrénicos con una frecuencia mayor que en la orina de las personas normales, pero otros investigadores han obtenido proporciones iguales y otros han aducido pruebas de que las diferencias son de origen alimentario.

En cuanto a las psicosis afectivas, se han estudiado mucho las posibles alteraciones de las hormonas corticoadrenales, que representan por lo menos una respuesta secundaria importante de las adrenales al stress psicológico. Ciertas observaciones parecen indicar que la alteración del metabolismo electrolítico en el sistema nervioso central desempeña un papel decisivo en el estado afectivo, y un cierto número de argumentos indirectos militan en favor de las hipótesis que relacionan las aminas biogénicas del sistema nervioso central con los estados afectivos normales o patológicos. La reserpina, por ejemplo, ejerce efectos muy claros sobre varias aminas cerebrales, y los inhibidores de la monoaminooxidasa, que aumentan las concentraciones de aminas en el cerebro, son muy útiles como antidepressivos. Hay motivos fundados para pensar que la noradrenalina o la serotonina son aminas particularmente importantes en los trastornos de la afectividad.

La lista de las psicosis relacionadas con trastornos bioquímicos es, por ahora, relativamente corta. En la pelagra, carencia nutricional de ácido nicotínico, se presenta frecuentemente una psicosis; la porfiria se presenta a veces asociada a manifestaciones psicóticas diversas; la enfermedad de Wilson, que entraña un depósito de cobre en el cerebro a causa de una deficiencia genética de la síntesis de ceruloplasmina, se acompaña frecuentemente de neurosis o de psicosis graves; el hipotiroidismo y el hipertiroidismo se presentan con frecuencia asociados a reacciones neuróticas o psicóticas. Además, la hipoglucemia, la acidosis, la uremia y la anoxia cerebral, provocadas por diversos trastornos somáticos, pueden a veces tener consecuencias de orden psicótico. Cierta número de fármacos y agentes tóxicos pueden provocar reacciones psicóticas. Es interesante hacer notar que algunas de esas sustancias, como la amfetamina, la iproniacida, la reserpina, etc., sólo producen psicosis en una proporción relativamente pequeña de individuos.

Datos recientes han venido a confirmar que una proporción considerable de los casos de psicosis senil se deben a una isquemia cerebral, y existe una clara relación entre la gravedad del trastorno mental y la disminución de la circulación sanguínea y del consumo de oxígeno en el cerebro. Sin embargo, otros procesos ligados al envejecimiento pueden dar lugar, por otros mecanismos, a una deterioración mental.

En una serie de interesantes experiencias hechas con conejos se ha observado que el efecto de stress obtenido mediante una inyección intra-

venosa de suero humano normal no se produce si se administra al animal suero de pacientes afectados de la enfermedad de Pick, de esquizofrenia precoz o de parálisis general.

Las investigaciones efectuadas con sueros de animales irradiados han revelado que esos sueros contenían metabolitos dotados de una actividad antimitótica, y que podían obtenerse efectos análogos utilizando sueros de ciertos esquizofrénicos. Esos sueros eran hemolíticos y los metabolitos procedían al parecer de sustancias como el adrenocromo, la dopamina, etc. Cabe preguntarse si la evolución irregular de la esquizofrenia, que contrasta con la evolución constante del retraso mental, no está relacionada con las fluctuaciones en las concentraciones de esos metabolitos.

2.4 Consideraciones citológicas

Las anomalías cromosómicas conocidas afectan casi al 1 % de los recién nacidos. En un cierto número de individuos van asociadas a anomalías mentales. La mitad aproximadamente de las anomalías afectan a los autosomas y la otra mitad a los cromosomas sexuales.

a) *Aberraciones autosómicas*

La más frecuente de estas anomalías es la trisomía 21, que da lugar al síndrome de Down y que se manifiesta con una frecuencia que se aproxima del 1,5 por 1000 nacidos vivos.

Se ha practicado un gran número de pruebas psicológicas en personas que presentaban trisomía-21 pero en cambio se ha estudiado poco a los lactantes y a los niños de corta edad que la padecen y todavía no se ha terminado ninguna de las investigaciones longitudinales en curso.

Las otras trisomías son rápidamente letales y no dan tiempo a que aparezcan los trastornos psíquicos, aunque se observa siempre un retraso mental. Ya se conocen las consecuencias de las deleciones parciales: por ejemplo, si falta una parte del brazo corto del cromosoma 5, el retraso mental es grave (síndrome del « cri du chat ») y lo mismo sucede cuando hay deleción del brazo corto del cromosoma 18.

En general, todas las alteraciones cuantitativas de los autosomas observadas hasta ahora (deficiencias, duplicaciones, etc.) van acompañadas de retraso mental.

No se conocen bien las consecuencias bioquímicas de estas alteraciones; las investigaciones actuales se fundan en la hipótesis de que el exceso de material genético produce un exceso (o una deficiencia) de las reacciones bioquímicas que normalmente dependen de los genes situados en la fracción cromosómica de que se trate.

Los estudios bioquímicos sobre la trisomía-21 ya habían comenzado cuando se descubrió la anomalía cromosómica, pero han recibido un gran

impulso cuando se ha entrevisto la posibilidad de localizar los genes sobre el cromosoma trisómico. Se han hecho observaciones sobre la concentración de calcio sérico, sobre la excreción urinaria de ácido β -aminoisobutírico y de metabolitos del triptófano y sobre las concentraciones de serotonina en la sangre.

Se han hecho diversos trabajos sobre varias enzimas de los leucocitos o de los eritrocitos en personas con trisomía-21, así como sobre las gammaglobulinas de su sangre.

No se dispone de datos precisos sobre los otros tres síndromes autosómicos: la trisomía-13, la trisomía-18 y la delección del cromosoma 5 (« cri du chat »).

b) *Aberraciones de los cromosomas sexuales*

La anomalía más frecuente de los cromosomas sexuales es el síndrome de Klinefelter. Los hombres que presentan este síndrome son casi siempre cromatinpositivos, por lo general XXY, y la anomalía suele ser en mosaico. La frecuencia de los XXY es aproximadamente de 1 por 600 recién nacidos y la de los mosaicos XXY es de 1 por 1600 aproximadamente, lo que equivale a una frecuencia general de recién nacidos del sexo masculino cromatinpositivos de unos 2 por 1000. En cambio, en los retrasados mentales del sexo masculino internados la prevalencia de sujetos cromatinpositivos es probablemente de 2 a 4 veces mayor, sin que varíe apenas la proporción con la gravedad del proceso. Frecuencias análogas se han observado en los esquizofrénicos del sexo masculino hospitalizados.

Las mujeres triple-X aparecen a razón de 1 por 1200 niñas nacidas vivas. No obstante, en muestras de mujeres internadas en clínicas psiquiátricas la prevalencia de este grupo parece ser ligeramente superior. No suelen encontrarse en esos casos anomalías somáticas.

Las mujeres con disgenesia ovárica presentan con frecuencia anomalías de los cromosomas sexuales. Cabe distinguir tres grupos citológicos: las mujeres con un complemento sexual XO, las que poseen un cromosoma X de estructura anormal y, por último, los mosaicos con una línea celular XO y otra línea que contiene cromosomas X de estructura normal.

Numerosos investigadores han observado que la disgenesia ovárica solo va acompañada de un retraso intelectual poco pronunciado. La proporción de mujeres XO encontrada entre las que presentan graves deficiencias y están internadas en instituciones no parece ser superior a la que cabría esperar entre la población general.

En conclusión, se observa una notable diferencia entre los efectos de un exceso o de una ausencia de material genético, según se trate de autosomas o de cromosomas sexuales.

Mientras que el desequilibrio autosómico provoca siempre un retraso mental profundo y puede conducir a otros trastornos psicológicos, la

mayoría de los desequilibrios de los cromosomas sexuales sólo van acompañados de retraso mental pronunciado cuando son muy marcados. Sin embargo, parece ser que los individuos que presentan una anomalía relativamente bien tolerada (XXY, XXX, XO, etc.) están más predispuestos que los demás a trastornos psiquiátricos funcionales.

3. TENDENCIAS DE LA INVESTIGACION

3.1 Generalidades

La comprensión de los fenómenos genéticos vinculados a la enfermedad mental difiere profundamente según se trate de deficiencias o de trastornos. En el estudio de las deficiencias mentales existen varios métodos útiles y el ritmo de las investigaciones fructíferas se ha acelerado claramente durante el último decenio. En cambio el estudio genético de los trastornos mentales ha progresado mucho más despacio, pero el examen de los resultados obtenidos en el sector vecino puede aportar ciertas indicaciones.

Los métodos de la genética de poblaciones aplicados al « retraso mental de etiología desconocida » tienen una utilidad completamente distinta a la del análisis genealógico habitual destinado a determinar el modo de transmisión hereditaria de una entidad bien definida. Se ha podido demostrar, por ejemplo, que el riesgo en un mismo grupo agnaticio es claramente bimodal, es decir que el grupo de escaso riesgo (aparición esporádica) tiene un coeficiente normal de endogamia, mientras que el grupo de riesgo elevado presenta una frecuencia de segregación próxima a un cuarto y un grado de consanguinidad parental muy superior a la media. Así pues, parece ser que unos genes únicos recesivos y extremadamente penetrantes son los responsables de una proporción importante de los casos que se producen en el grupo de riesgo elevado, que comprende igualmente por lo menos una anomalía cromosómica. Los genes recesivos no parecen desempeñar un papel muy importante en los individuos del grupo de riesgo escaso, cuyo estado se explica sin duda por causas exógenas, aberraciones cromosómicas, una transmisión poligénica y otros mecanismos.

El diagnóstico psiquiátrico, basado esencialmente en los síntomas mentales, no siempre permite distinguir las entidades genéticas. Además, la edad tardía a la que se suele hacer representa un inconveniente más para el análisis genético. A causa de estas dificultades, raras veces se ha puesto de manifiesto la transmisión de genes recesivos, pero se han reconocido varios trastornos dominantes gracias a importantes estudios genealógicos (corea de Huntington, enfermedad de Pick y tal vez enfermedad de Alzheimer). En ciertos casos de epilepsia idiopática se ha sospechado la presencia de un gen dominante, pero no se ha aportado ninguna prueba convincente en apoyo de esta tesis.

El diagnóstico psiquiátrico debiera, en la medida de lo posible, abordar los problemas desde un punto de vista fenomenológico y basarse además en un examen independiente de las cuestiones de etiología.

Para las investigaciones genéticas se recomienda igualmente que se tengan en cuenta diversos aspectos. Es sin duda conveniente recoger el material básico aplicando, además de los criterios fenomenológicos, criterios pronósticos, físicos y etiológicos. Cualquiera que sea el punto de partida no hay que olvidar que no cabe esperar la homogeneidad en los demás aspectos, y que los factores patoplásticos, individuales y culturales siempre influirán sobre el cuadro clínico.

La ayuda de la genética es evidentemente necesaria para tratar de comprender las afinidades nosológicas a través de las clasificaciones convencionales. Es importante sin duda definir empíricamente el riesgo al que están expuestas las personas que tienen un lazo de parentesco con los enfermos mentales e incluso tratar de aclarar el modo de transmisión hereditaria. Pero la investigación genética no debe limitarse a eso, ya que para ella el estudio de las variaciones es tan importante como el de las semejanzas.

Por paradójico que parezca, los estudios genéticos pueden contribuir al conocimiento de los factores etiológicos ambientales. Los gemelos monocigotos que presentan una discordancia cuantitativa o cualitativa en un trastorno mental constituyen un material ideal para la investigación retrospectiva de los factores mesológicos que desempeñan una función precipitante o favorecedora y tal vez esos casos sirvan en un próximo futuro para los estudios bioquímicos. A este respecto, importa recordar que el concepto de medio, por oposición al de dotación genética, no se limita a la esfera psicológica sino que incluye elementos físicos. Se han hecho estudios prospectivos sobre gemelos seleccionando pares de gemelos idénticos que difieren por un determinado factor mesológico, como una conmoción cerebral o el abuso del alcohol, y se ha tratado de determinar la influencia de esos factores sobre uno de los gemelos, utilizando el otro como testigo.

3.2 Investigaciones clínicas y epidemiológicas

Es evidente que para las investigaciones genéticas en psiquiatría conviene adoptar un enfoque verdaderamente clínico, en el que se recurra a técnicas de evaluación sumamente variadas. Por la naturaleza misma del método, las observaciones y los resultados diferirán según el aspecto del problema al que se haya concedido una importancia preferente. Probablemente hay que aceptar esta diversidad y estas divergencias, y no restringirlas por una normalización excesiva. Conviene fomentar la publicación de numerosos casos particulares y no limitarse a la exposición de datos numéricos. Debería estudiarse la posibilidad de constituir una colección centralizada de historias de casos psiquiátricos destinada a los estudios genéticos y organizar el

intercambio de documentación y de investigadores. En efecto, el valor de los trabajos efectuados por ciertos investigadores se ve considerablemente mermado por la falta de descripciones clínicas precisas que otros autores puedan evaluar. La OMS podría contribuir a la investigación genética psiquiátrica poniendo a la disposición de los investigadores historias clínicas completas de probandos y de casos secundarios. Además sería sumamente útil para la genética psiquiátrica disponer de métodos perfeccionados de registro de entrevistas, como cintas magnetofónicas e iconoscópicas. La posibilidad de revisar los diagnósticos originales podría mejorar la comprensión de la naturaleza de los síndromes psiquiátricos.

A fin de mejorar la comparabilidad de los diagnósticos que se hacen en los estudios genéticos en colaboración, conviene examinar con más detenimiento la posibilidad de preparar cuestionarios normalizados en los que puedan basarse las descripciones de los casos. Los psiquiatras y los especialistas en genética que participan en los estudios de este tipo deben colaborar en la preparación de esos cuestionarios y después en su análisis crítico. Antes de emprender esos estudios en colaboración conviene adoptar definiciones de trabajo para las categorías diagnósticas que se van a investigar ; para ello se tendrán en cuenta todas las conclusiones a las que se haya llegado en los trabajos organizados por la OMS sobre la normalización del diagnóstico psiquiátrico, la clasificación de esos trastornos y las estadísticas correspondientes, así como su programa de investigaciones sobre ciertos trastornos mentales específicos.

En la interpretación de los resultados de los estudios de familias, las psicosis plantean problemas que no existen en el caso del retraso mental, ya que las primeras se manifiestan a una edad más avanzada y, mientras se encuentran en estado de latencia, muy diversas influencias pueden sumarse a los factores genéticos o modificar su acción. Incluso cuando se encuentra una neta concentración familiar, puede ser difícil demostrar la intervención de un factor genético, ya que todos los miembros de la familia comparten el mismo medio físico y psicológico.

La homogeneidad del material suscita problemas delicados de interpretación ; por ejemplo, es evidente que la homogeneidad genotípica no impide que el fenotipo presente variaciones considerables.

Cuando se estudian desde el punto de vista genético las psicosis de la vejez, es fundamental, como en el caso de los grupos de edad más jóvenes, no olvidar la importancia de recoger un material que, en la medida de lo posible, sea diagnósticamente homogéneo. Los estudios de gemelos y otros estudios de familias que padecen la enfermedad que se va a investigar constituyen probablemente el método más práctico y económico.

La corea de Huntington, de base claramente genética, es probablemente el trastorno idóneo para un estudio intensivo y encaminado fundamentalmente a la localización de portadores. No obstante, el problema más urgente en la esfera de los trastornos mentales consiste en hallar un modelo

susceptible de esclarecer la naturaleza y el modo de interacción de los factores genéticos y ambientales que intervienen en la etiología de la esquizofrenia.

La posibilidad de un nuevo descubrimiento, por ejemplo, en bioquímica genética, que venga a revolucionar los conocimientos existentes sobre la esquizofrenia, parece menos probable ahora que hace algunos años y, en consecuencia, conviene fomentar los estudios a largo plazo.

Un método que podría aclarar la genética de la esquizofrenia es el estudio retrospectivo de gemelos discordantes en este trastorno. Otro método, que tiene la ventaja de ser prospectivo y puede resultar especialmente fructífero, es el estudio longitudinal de niños con uno o los dos padres esquizofrénicos. Este método permitirá obtener más información que los estudios genealógicos en general, ya que los hijos de esquizofrénicos constituyen un grupo de riesgo especialmente elevado. Aunque un estudio como éste exigiría varios años antes de dar resultados, sería especialmente interesante para esclarecer el problema de la interacción entre constitución genética y medio ambiente.

Sería muy útil determinar la incidencia de las enfermedades mentales en distintas condiciones culturales, siempre que los investigadores utilicen el mismo sistema de protocolo y de nomenclatura. Cabe citar un estudio reciente muy completo, hecho en una zona particular (Islandia), del cual se desprende que la situación a este respecto es muy similar a la de los otros países escandinavos. En la medida de lo posible convendría organizar registros nacionales que facilitasen la comparación de los datos.

3.3 Investigaciones en gemelos

El método clásico de los estudios con gemelos comprende una comparación de los *índices de concordancia* entre pares monocigotos y heterocigotos.

Al comienzo de las investigaciones psiquiátricas sobre gemelos se creyó que con ellas podría averiguarse si un determinado carácter, normal o patológico, tenía un origen hereditario o mesológico. Pero no se tardó en comprobar que tanto la herencia como el medio desempeñan un papel esencial en los trastornos mentales y que además la « elección » del medio está con frecuencia determinada por el genotipo.

Incluso cuando hay concordancia para una psicosis, es raro observar una similitud total entre los casos de los dos gemelos monocigotos, aunque ciertas características fundamentales de la enfermedad sean por lo general comunes a ambos. Así, clasificando los síntomas por orden decreciente de similitud entre gemelos es posible juzgar las relaciones nosológicas y la validez de ciertas nociones diagnósticas y de ciertos principios de clasificación.

En un estudio de concordancia el método de identificación de gemelos exige una gran atención. Es posible proceder a muestreos consecutivos fidedignos identificando casos de psicosis en ficheros donde se registran los nacimientos gemelares, mientras que limitándose a interrogar a los enfermos que son gemelos o a los gemelos que se presentan voluntariamente para la investigación, fácilmente puede llegarse a una sobrestimación de los casos concordantes.

Igual importancia reviste la definición de la población matriz, de la que van a obtenerse las muestras de gemelos. Recientes investigaciones indican que los índices de concordancia son más elevados en una población de psicóticos crónicos que entre psicóticos internados por vez primera o que nunca han sido internados. Se recomienda que, en investigaciones ulteriores, las series de gemelos se tomen directamente del registro civil.

Mayor importancia incluso que el estudio de la concordancia tiene el estudio de la discordancia en gemelos monocigotos. En realidad, gracias a este método se puede disponer de un testigo genéticamente idéntico. Estos casos representan el material ideal para las investigaciones retrospectivas sobre los factores que precipitan o facilitan la aparición de un trastorno. Los gemelos monocigotos se pueden emplear en los estudios prospectivos cuando uno de ellos ha estado expuesto a la influencia de una experiencia psicológica o física bien determinada.

Especial interés a este respecto presentan los trabajos sobre gemelos monocigotos separados en la primera infancia y que han vivido en medios sociopsicológicos diferentes. En algunos de estos casos se han observado notables diferencias de personalidad, mientras que en otros la personalidad de los gemelos se ha mantenido muy similar a pesar de las grandes diferencias mesológicas, de lo cual puede deducirse que la influencia del medio difiere según la estructura genotípica, cuestión que debe investigarse más a fondo. En vista de la rareza de los gemelos monocigotos separados, se recomienda que este tipo de estudios se haga en colaboración internacional.

El Grupo ha tomado nota con interés de los trabajos realizados por la OMS sobre la metodología de los estudios sobre gemelos, en relación con el acopio de informaciones sobre el material de ese tipo disponible en distintos lugares del mundo.

3.4 Análisis genético

El análisis genético de la variabilidad puede hacerse de dos maneras: mediante la identificación de las contribuciones específicas de los genes principales o mediante manipulaciones estadísticas basadas en el supuesto de que existe un número indefinidamente grande de genes con efectos individualmente imperceptibles. Después de un periodo durante el cual se ha utilizado sobre todo el segundo procedimiento a causa de sus aplicaciones prácticas en la selección de plantas y animales, la hipótesis de los genes

principales ha vuelto a adquirir importancia gracias a la identificación — mediante técnicas bioquímicas, citológicas, estadísticas y de selección experimental — de genes que ejercen efectos considerables sobre caracteres cuantitativos, quedando sólo una pequeña proporción de casos en los que conviene utilizar los métodos tradicionales de la genética cuantitativa.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, cabe suponer que se llegarán a descubrir genes importantes (tal vez tan numerosos como en los casos de deficiencia mental) a los que puedan atribuirse muchos casos de trastornos mentales, aunque quede un componente, debido a una acción poligénica o a mecanismos no genéticos, que resista al análisis. En este caso, el análisis genético de los trastornos mentales, como el de otros caracteres heterogénicos, debe orientarse hacia la caracterización de los genes principales y no a la elaboración de hipótesis irrefutables sobre los casos residuales.

Por orden creciente de dificultad, los principales obstáculos que se oponen a un análisis riguroso son :

- a) la identificación incompleta ;
- b) la heterogenicidad etiológica ;
- c) la penetración incompleta (es decir, la imposibilidad de identificar a los portadores clínicamente normales de genes importantes).

Si se aplican con el mayor cuidado los métodos de identificación (especialmente la identificación rigurosa de probandos y las evaluaciones independientes), los métodos modernos de análisis de segregación permiten eliminar los errores debidos a una identificación incompleta. La heterogenicidad etiológica representa una complicación más molesta, pero pueden separarse los casos « esporádicos » (con una proporción baja de casos entre los familiares), de los casos de « riesgo elevado » (en cuyos familiares hay gran frecuencia de casos) y someter estos últimos a un análisis de segregación. De esta forma se pueden estudiar los casos de etiología genética más directa, aun cuando no representen más que una pequeña fracción de la totalidad.

No obstante, la hipótesis según la cual es imposible reconocer una gran proporción de genotipos susceptibles no pasa de ser una conjetura. Para demostrar esa hipótesis sería necesario poner de manifiesto una bimodalidad incontestable entre los familiares indemnes de los probandos, en cuyo caso un modo correspondería a los genotipos normales y el otro a los genotipos susceptibles desprovistos de penetración en lo que respecta a la manifestación clínica de la enfermedad (« portadores »). El empleo de funciones discriminantes para determinar las diferencias entre familiares y testigos es un método que permite combinar los criterios objetivos pertinentes en un índice que podría revelar esa bimodalidad. Entre los criterios que podrían resultar de utilidad para un análisis de este tipo, figura la

reacción a los medicamentos, las escalas de gravedad subclínica, los trazados electroencefalográficos y los resultados de las pruebas psicométricas.

Se ha empleado el análisis discriminante (y el análisis de regresión múltiple) para determinar los mejores medios de prever el diagnóstico final de la trisomía 21 (síndrome de Down). Para poder utilizar este método en las psicosis del adulto es necesario adoptar algún criterio de agrupación. Probablemente podrían utilizarse con este fin los resultados de los periodos de observación, la respuesta al tratamiento o las concentraciones familiares.

A veces es sumamente útil estudiar zonas con elevados índices de consanguinidad, como se ha visto en el caso del retraso mental. No obstante, los escasos datos disponibles no revelan un elevado índice de consanguinidad entre los enfermos mentales. Como las comunidades aisladas van haciéndose cada vez más raras, si se pretende hacer en ellas estudios de genética psiquiátrica habrá que ponerse a ello cuanto antes. Cuando las comunidades aisladas son ya objeto de otros estudios genéticos, convendría incluir en ellos los trastornos psiquiátricos.

Entre los métodos genéticos menos tradicionales, el análisis de los cruzamientos dialélicos entre poblaciones distintas puede ser útil y justifica el estudio de esas poblaciones. De esta forma sería posible estudiar las diferencias entre los distintos grupos étnicos, en lo que se refiere a la prevalencia y a la expresión de estudios genéticos, utilizando para ello los métodos adoptados por los especialistas en genética para los casos de caracterización incompleta, y aclarar el significado de esas diferencias analizando los resultados muy diversos de las uniones entre poblaciones.

3.5 Estudios citogenéticos

Además de las investigaciones en curso sobre los efectos nocivos de los desequilibrios autosómicos que dan lugar al retraso mental grave se han emprendido trabajos para determinar si diversas alteraciones cromosómicas aumentan la predisposición a otros estados psicopatológicos.

El desequilibrio gonosómico (XXY, XO, XXX, etc.) es muy frecuente en los retrasados mentales, lo cual permite suponer que un estudio catamnésico prolongado de esos individuos ofrecería el máximo interés. La mayoría de esos procesos pueden diagnosticarse por la simple determinación del sexo nuclear y, en consecuencia, sería posible emprender estudios longitudinales sobre la frecuencia de trastornos psiquiátricos en una numerosa población de enfermos. De esta forma podría comprobarse si existe una correlación entre esos desequilibrios y un comportamiento psicótico, de tipo esquizofrénico por ejemplo.

En los desequilibrios autosómicos, como la trisomía 13 o la trisomía 18, no parecen factibles estos estudios catamnésicos. En cambio, en la triso-

mia 21 la necesidad de esas encuestas catamnésicas puede ser especialmente evidente por dos razones : primero, para determinar el ritmo de desarrollo mental de esos pacientes en relación con su edad y con su coeficiente intelectual (deterioración progresiva), y segundo, para averiguar con qué frecuencia esos enfermos evolucionan hacia una psicosis (por ejemplo, la esquizofrenia) en la edad adulta.

Podrían realizarse investigaciones especiales sobre los « síndromes recíprocos » recientemente identificados. Se trata de personas que carecen de una parte determinada de su patrimonio hereditario (por ejemplo, delección del brazo corto del cromosoma 5), mientras que otras presentan un exceso de esa misma porción (por ejemplo, trisomía de la parte distal del brazo corto del cromosoma 5).

Sería particularmente interesante el estudio de los síntomas psíquicos de estos casos, más bien raros. Los estigmas somáticos que se observan en cada uno de los sujetos afectados de « síndromes recíprocos » son la imagen invertida (como en un espejo) de los que presenta el otro, y sería muy conveniente estudiar y comparar los trastornos psiquiátricos asociados a esos síndromes.

El interés general de las investigaciones psiquiátricas en los casos que presentan aberraciones cromosómicas conocidas, autosómicas o gonosómicas, reside en la posibilidad de estudiar grupos de enfermos bastante numerosos y homogéneos, con una aberración genética bien conocida.

Conviene, por último, insistir de nuevo en que las investigaciones sobre los efectos bioquímicos de los desequilibrios genéticos deben ser objeto de la máxima prioridad.

Estos estudios pueden efectuarse sea por el examen directo de los individuos, sea por métodos *in vitro*, utilizando las técnicas de cultivo tisular. La posibilidad de disponer de un número teóricamente ilimitado de células con alteraciones cromosómicas específicas permite dar al problema un enfoque experimental que sería imposible de otra manera.

Es esencial la estrecha cooperación entre los laboratorios para el acopio y la comparación de los rarísimos casos que pueden presentar interés. En Francia ha tratado de organizar esta cooperación en el plano regional un organismo ¹ que tiene un triple objetivo :

- a) centralizar los conocimientos técnicos, formar investigadores y proceder al intercambio de expertos ;
- b) centralizar y analizar los datos clínicos, psiquiátricos y citogenéticos sobre los « casos excepcionales » ;
- c) conservar por refrigeración células primordiales de enfermos con alguna anomalía cromosómica rara (la existencia de un « banco » de ese

¹ CNRS, Paris. Recherche coopérative sur programme : cytogénétique humaine.

tipo permitiría las comparaciones bioquímicas y citogenéticas de casos demasiado raros para que un solo laboratorio pueda reunirlos).

Podría estudiarse la posibilidad de organizar una colaboración análoga en el plano internacional.

3.6 Estudios bioquímicos

Conviene proseguir e intensificar los trabajos destinados a descubrir las anormalidades bioquímicas, teniendo en cuenta la necesidad de desechar otras posibles explicaciones y de demostrar con todo rigor el carácter específico de las observaciones bioquímicas correspondientes al trastorno estudiado. Habrá que ocuparse de descubrir técnicas que permitan estudiar las deficiencias bioquímicas del cerebro.

Un problema importante es la determinación de los parámetros clínicos que mejor se correlacionen con los criterios biológicos. Probablemente el parámetro más satisfactorio es la evolución de la enfermedad (remite, cíclica, recurrente o crónica).

A este respecto es fundamental distinguir, entre las muchas alteraciones biológicas del organismo de los esquizofrénicos y otros psicóticos, las que guardan relación con las peculiaridades genéticas y las que están directamente relacionadas con el proceso patológico. Para ello es necesario organizar una detenida y prolongada investigación en poblaciones potencialmente susceptibles a la esquizofrenia o a otras psicosis. Esas investigaciones deben completarse con un estudio detallado de las familias de los esquizofrénicos. Las investigaciones de este tipo son largas y difíciles, pero parecen indispensables ante la relativa ineficacia de los estudios anteriores.

Gracias a la información genética disponible puede hacerse un estudio más racional. Así, por ejemplo, la investigación puede mejorar si se comparan dos poblaciones, una con su abundante historial de casos del trastorno en las familias y otra que está en el caso contrario, o si se examinan poblaciones sometidas a un riesgo elevado de la enfermedad de que se trate.

La identificación de algunos subgrupos clínicos de retraso mental, por ejemplo la fenilcetonuria o la hemocistinuria, ha sido consecutiva al descubrimiento de una anomalía bioquímica. Aunque por lo general el azar desempeña un importante papel en esta materia, es cada vez mayor el número de anormalidades químicas que se descubren gracias a los reconocimientos sistemáticos de grandes grupos de enfermos indiferenciados. Los hallazgos bioquímicos han servido de punto de partida a estudios genéticos más precisos y objetivos, y han conducido al estudio de los mecanismos bioquímicos fundamentales que intervienen en el trastorno. Los estudios efectuados luego sobre las familias de los enfermos han permitido obtener información sobre la trasmisión genética del trastorno.

Las células somáticas humanas cultivadas *in vitro* (por ejemplo, células de órganos y tejidos de esquizofrénicos) pueden servir para la investigación genética.

Conviene proseguir las experiencias basadas en el cultivo tisular de células fetales de neuroglia, que son al parecer espongioblastos primitivos. Para estos estudios se han utilizado tejidos de embriones humanos procedentes de fetos obtenidos en embarazos interrumpidos, y en la actualidad se procede a la comparación entre los tejidos de testigos sanos y el material tomado de embriones cuyos padres eran ambos esquizofrénicos.

Es posible que el verdadero papel de ciertos fármacos o de algunas alteraciones químicas que provocan psicosis en un número limitado de individuos consista en aumentar una vulnerabilidad genética. Esta hipótesis podría comprobarse examinando la incidencia de psicosis en las familias de las personas que han presentado una reacción psicótica a cualquiera de esas sustancias.

Debe estudiarse con todo cuidado la posibilidad de identificar los genes principales que determinan el metabolismo de los medicamentos psicomiméticos y antidepresivos, de las monoaminas, de los hidrocarburos metilados y de otras sustancias que puedan tener importancia en la etiología de las psicosis. Puede servir de modelo a estos estudios el polimorfismo que determina la velocidad de inactivación de la isoniacida; este descubrimiento de la terapéutica antituberculosa pudiera ser útil para el estudio de las psicosis, ya que se ha observado que los individuos que inactivan lentamente el fármaco están mucho más expuestos a sufrir efectos secundarios después de la administración prolongada de isoniacida. Convendría, por un lado, identificar los genes principales de esos sistemas mediante estudios de familias y, por otro lado, comparar la frecuencia de genes en grupos de enfermos mentales y de testigos. Es posible que los polimorfismos principales, como los grupos sanguíneos y las proteínas séricas, guarden relación con el riesgo de psicosis, de la misma manera, por ejemplo, que se ha comprobado que los grupos sanguíneos ABO guardan relación con el cáncer de estómago y con la úlcera duodenal. Se ha mencionado una posible asociación entre la deficiencia de dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato, ligada al sexo, y la esquizofrenia; convendría confirmar y ampliar estas investigaciones.

Por último, en el hombre y en los animales de experimentación (por ejemplo, el ratón y gato XXY, y el ratón XO) convendría investigar la base bioquímica de las psicosis asociadas a anomalías cromosómicas. En general, los mutantes con alteraciones del comportamiento que aparecen en los mamíferos de laboratorio ofrecen un excelente material para los estudios bioquímicos.

4. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

El Grupo pone de relieve la posibilidad de que los adelantos de la genética psiquiátrica estén relacionados en una medida considerable con los progresos de la psiquiatría en general, y formula las siguientes recomendaciones :

Normalización del diagnóstico psiquiátrico : problemas de clasificación y de estadística

El Grupo toma nota de que los proyectos que la OMS tiene en marcha para normalizar los diagnósticos psiquiátricos y resolver los problemas de clasificación y de estadística están estrechamente relacionados con las investigaciones de las que se ha ocupado y recomienda encarecidamente que se prosigan esos trabajos. Por otra parte, como el mejor conocimiento de la genética psiquiátrica terminará por contribuir a la solución de los problemas de clasificación, puede considerarse que ambos sectores de actividad son interdependientes y, en consecuencia, sería conveniente mejorar el intercambio de informaciones entre los especialistas de ambas disciplinas. El Grupo estima además que el mejoramiento y la modernización de las técnicas empleadas en los actuales ficheros nacionales de trastornos psiquiátricos y una conciencia más clara de su utilidad facilitarían en gran medida el acopio del material necesario para los estudios de genética psiquiátrica.

Temas adecuados para la investigación internacional

En el informe se ha mencionado cierto número de cuestiones que convendría investigar más a fondo.

A continuación se dan algunos ejemplos de proyectos en los que la escasez de casos que se presten a la investigación hace prácticamente necesario el estudio interdisciplinario en el plano internacional :

i) Investigaciones sobre la frecuencia de las anomalías cromosómicas, sobre la relación entre esas anomalías y el retraso o los trastornos mentales, y sobre las particularidades bioquímicas correspondientes.

ii) Estudios de familias de enfermos que han presentado psicosis provocadas por los medicamentos.

iii) Estudios sobre la interacción de los factores genéticos y los mesológicos, especialmente en los casos que exigen circunstancias excepcionales, por ejemplo, el estudio de gemelos separados desde la primera infancia y de gemelos monocigotos que presentan discordancia en un trastorno mental ; estudios psiquiátricos de niños adoptados y de sus familias.

iv) Acopio de datos sobre casos histológicamente confirmados de ciertas enfermedades raras, como la enfermedad de Pick, en previsión de estudios de familias.

Otro tipo de investigación consiste en proceder al estudio psiquiátrico de poblaciones enteras. Como la presencia de genes recesivos se manifiesta en la endogamia, podrían emprenderse estudios comparativos en comunidades aisladas y en colectividades en las que las razas están muy mezcladas. De esta forma podrían encontrarse nuevos ejemplos de factores recesivos en el retraso mental y en los trastornos psiquiátricos. Como las comunidades aisladas van haciéndose cada vez más raras, será preciso emprender esos estudios sin tardar. El Grupo estima que cuando en una comunidad aislada se estén haciendo ya encuestas genéticas o epidemiológicas, convendría incorporar al grupo encargado de la encuesta un especialista en genética psiquiátrica.